

554,350

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/096200 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/13,**
31/53, A61P 25/32TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004033

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. April 2004 (16.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 18 714.6 25. April 2003 (25.04.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH**
[DE/DE]; St. Johannes 5, 59368 Werne (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WINTERHOFF,**
Hilke [DE/DE]; Kegelskamp 14a, 48153 Münster (DE).
MOORMANN, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 5, 59368
Werne (DE). **OPITZ, Klaus** [DE/DE]; Görliitzerstrasse
102, 48157 Münster (DE).(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMBINATION OF DESOXYPEGANINE AND MECAMYLAMINE FOR THE TREATMENT OF ALCOHOL
ABUSE(54) Bezeichnung: KOMBINATION AUS DESOXYPEGANIN UND MECAMYLAMIN ZUR BEHANDLUNG DES ALKO-
HOLMISSBRAUCHES(57) Abstract: Disclosed is an active substance combination comprising desoxypeganine or a pharmaceutically acceptable deriva-
tive thereof and mecamlamine or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Said active substance combination is used for
producing a medicament that is utilized for the treatment of alcohol abuse and/or alcohol addiction.(57) Zusammenfassung: Eine Wirkstoff-Kombination besteht aus Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen
Derivate und Mecamlamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und dient zur Herstellung eines Arzneimittels
für die Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.

WO 2004/096200 A1

KOMBINATION AUS DESOXYPEGANIN UND MECAMYLAMIN ZUR BEHANDLUNG DES ALKOHOLMISSBRAUCHES

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die 3-Desoxypeganin und/oder Mecamylamin enthalten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung dieser Wirkstoffkombination zur Therapie des gesundheits-schädlichen Alkoholkonsums sowie der Alkoholabhängigkeit.

PROBLEMSTELLUNG

Von den zahlreichen psychotropen Substanzen mit Missbrauchspotential ist Ethanol (im allgemeinen Sprachgebrauch als „Alkohol“ bezeichnet) die älteste, am weitesten verbreitete und in ihren gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen bei weitem bedeutsamste. In Deutschland geht man von etwa 1,6 Millionen klinisch Alkoholabhängigen und 2,7 Millionen Personen mit medizinisch schädlichem Alkoholkonsum aus. Etwa 5 Millionen Personen müssen als alkoholgefährdet gelten. Etwa 40.000 Menschen, darunter keineswegs nur klinisch Alkoholabhängige, sondern auch Personen mit risikoreichem Alkoholkonsum über lange Zeiträume, sterben jährlich an den direkten Folgen des Alkoholkonsums. Bezeichnenderweise bleibt die Zahl dieser Todesfälle sowie der Alkohol-Entzugstherapien in den westlichen Industriestaaten im wesentlichen konstant, obwohl der Gesamtkonsum von Alkohol seit Jahren kontinuierlich sinkt. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Abnahme des Gesamtalkoholkonsums in erster Linie auf Konsumeinschränkung bzw. Verzicht breiter Schichten von schon bisher relativ gesundheitsbewussten Konsumenten zurückzuführen ist, während sich die

Verbreitung risikoreichen bzw. schädlichen Alkoholkonsums kaum verändert.

Es stellt sich somit die Aufgabe, die Reduktion des risikoreichen bzw. schädlichen Alkoholkonsums - auch und insbesondere solchen Konsumverhaltens, das noch nicht mit klinischer Abhängigkeit verbunden ist - pharmakologisch zu unterstützen.

STAND DER WISSENSCHAFT UND TECHNIK

Zur medikamentösen Therapie des Alkoholmissbrauches sind derzeit in europäischen Staaten und/oder in den Vereinigten Staaten von Amerika fünf Präparate zugelassen. Von diesen übt das am längsten in Verwendung befindliche Bis(diethylthiocarbamoyl)disulfid (Disulfiram, Antabus®) lediglich eine aversive Wirkung aus, die das eigentliche Alkoholverlangen nicht beeinflusst. Während Tiapride, ein an den Rezeptor-Subtypen D2 und D3 wirkender Antagonist des Dopamins, wenig praktische Bedeutung erlangt hat, werden der Opiatrezeptor-Antagonist Naltrexon (ReVia®, DuPont; Trexan®) und das auf komplexe Weise antiexzitatorisch wirkende Acamprosat (N-Acetylhomotaurinat; Campral®, Merck AG; Aotal®), welches auch noradrenerge und dopaminerge Reizleitungswege beeinflusst, nach erfolgtem Akutentzug in weit größerem Umfang verwendet, um Rückfälle in den Alkoholmissbrauch zu verhindern. Seit kurzem steht in einigen europäischen Ländern auch das antiexzitatorisch wirkende Gamma-Hydroxybutyrat (z.B. Alcover®, Gerot Pharmazeutika) zur Verfügung. Naltrexon und Gamma-Hydroxybutyrat rufen jedoch erhebliche, die Compliance mit der Therapie beeinträchtigende gastrointestinale und psychomotorische Nebenwirkungen hervor. Naltrexon ist zudem durch eine geringe orale Bioverfügbarkeit (ca. 5% der eingenommenen Menge werden wirksam) gekennzeichnet und

überdies hepatotoxisch, während Gamma-Hydroxybutyrat selbst über Suchtpotential verfügt.

Die langfristigen Erfolge sämtlicher hier angeführten Pharmaka sind jedoch insgesamt als sehr beschränkt zu bezeichnen, da sie bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nur marginale Verzögerungen des Rückfalles nach Entzug bzw. eine klinisch geringfügige Reduktion der getrunkenen Alkoholmenge bewirken. Die Tatsache, dass durchschnittlich nur ca. 30% aller Patienten ein Jahr nach der Entzugsbehandlung noch abstinent sind, ist durch diese Medikamente nicht nachhaltig beeinflusst worden.

Die Therapie der frühen Stadien einer oft Jahrzehnte überspannenden Entwicklung zur klinischen Alkoholabhängigkeit (ICD-10 Code F10.2 der World Health Organization, WHO) und insbesondere der noch nicht mit klinischer Abhängigkeit, wohl aber mit hohem physischem und psychiatrischem Schadenspotential verbundene, medizinisch schädliche Genuss von Alkohol (ICD-10 Code F 10.1) würde zudem besonders nebenwirkungsarme Medikamente erfordern, da bei den so genannten „Social Drinkers“ angesichts des noch geringen Leidensdruckes kaum Einsicht in die Problematik des Trinkverhaltens und daher wenig Bereitschaft zum Ertragen solcher Nebenwirkungen besteht.

Alkohol teilt mit allen anderen suchterzeugenden Substanzen die Fähigkeit, dopaminerge Neuronen im mesolimbischen System, welches einen zentralen Bestandteil des Genuss und Befriedigung vermittelnden „Reward System“ im Gehirn darstellt, aktivieren zu können. Eine dopaminerge Therapie kann entweder direkt (durch Dopaminrezeptor-Agonisten wie Lisurid oder Bromocriptin), oder aber indirekt durch Erhöhung der im synaptischen Spalt lokal verfügbaren Dopamin-Konzentration (etwa durch Hemmung des Abbaues der Neurotransmitter durch Monoaminoxidasen) erfolgen.

Die Pharmakologie des Alkohols ist jedoch kompliziert, was auch in der oben beschriebenen Vielfalt der Therapieansätze zum Ausdruck kommt. Nach heutiger Einschätzung sind die einerseits sedierenden, andererseits euphorisierenden und die kognitive und motorische Koordination beeinträchtigenden Effekte des Alkohols auf die Tatsache zurückzuführen, dass Ethanol Wechselwirkungen mit den Protein-Untereinheiten vieler neuronaler Rezeptoren zeigt, und damit deren Funktion moduliert. Rezeptoren, die Ionenkanäle darstellen, sind davon besonders betroffen, und zwar bereits in Konzentrationen, die noch bei weitem zu niedrig sind um neuronale Membranstrukturen nachhaltig zu stören.

Eine noch wenig beachtete Sonderstellung in der Alkoholismustherapie nehmen Modulatoren der cholinergen Neurotransmission ein, wozu insbesondere Cholinesterase-inhibitoren zählen. Einerseits können cholinerge wirksame Arzneimittel die durch alkoholbedingte Schädigung der cholinergen Leitungsbahnen beeinträchtigte Kognition verbessern und so die Problemeinsicht erhöhen. Andererseits können cholinerge Therapien jedoch auch eine unmittelbare, nicht kognitiv bedingte Verringerung des Verlangens nach Alkohol bewirken. Nach heutigem Erkenntnisstand wird dies durch die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) vermittelt, die sich nicht nur auf cholinergen, sondern auch auf dopaminergen Neuronen im mesolimbischen System befinden. Diese Rezeptoren werden durch Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration stimuliert und schütten daraufhin verstärkt Dopamin aus. Damit simulieren sie die durch Alkohol bewirkte Dopaminausschüttung, jedoch ohne dessen Effekte auf andere Rezeptoren auszuüben und ohne extrem hohe Dopaminkonzentrationen zu bewirken, so dass kein maßgebliches Suchtverhalten induziert wird. Dieser therapeutische Ansatz lässt sich im weiteren Sinne als partielle Substitutionstherapie bezeichnen.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) ist ein Cholinesteraseinhibitor, der in pharmakologisch relevanten Konzentrationen nicht an nAChR bindet und zusätzlich Monoaminoxidase A (nicht aber Monoaminoxidase B) inhibiert. Diese Substanz eignet sich ebenfalls hervorragend zur Therapie des Alkoholmissbrauches, wie es DE 199 06 974 und die davon abgeleiteten Schriften WO 00/48600 und EP 1 154 776 beschreiben.

Einen der partiellen Substitutionstherapie völlig entgegen gesetzten Ansatz stellt die Therapie des Substanzkonsums durch Blockade der von der jeweiligen agonistisch wirken Droge aktivierten Rezeptorsysteme dar, wobei jedoch bei bestehender Substanzabhängigkeit Entzugerscheinungen ausgelöst werden können und daher eine hohe Wahrscheinlichkeit des Rückfalls in den Substanzkonsum besteht. Dies gilt beispielsweise für die Therapie des Nikotinabusus durch Blockade von nAChR mittels Mecamylamin (N-(2,2,3-tetramethyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-2-amin).

Dieses racemische Gemisch aus den optischen Isomeren exo-S(+) und exo-R(-)-Mecamylamin ist ein zu fast 100% oral bioverfügbarer, zentralgängiger, nicht subtypspezifischer und nicht kompetitiver Antagonist an neuronalen nAChR, der 1956 in den USA unter den Markennamen Inversene® bzw. Inversine® als Antihypertonikum in die Therapie eingeführt wurde. Die beiden Stereoisomere zeigen an den einzelnen nAChR-Subtypen differenziertes, aber im wesentlichen vergleichbares Verhalten, wobei das exo-S(+) Isomer eine gewisse Selektivität für neuronale nAChR aufweist und damit verringerte periphere Nebenwirkungen, insbesondere auf die Muskulatur, haben könnte. Da Mecamylamin bei den in der Behandlung der essentiellen Hypertonie wirksamen Dosen von mindestens 25 mg/Tag eine weitgehende Blockade des parasympathischen Nervensystems bewirkt und dadurch zu einer Fülle von entsprechenden Nebenwirkungen führt, wurde es seit 1977 nur mehr in Ausnahmefällen angewandt. Im Jahre

2000 wurde Mecamylamin zur experimentellen Therapie bestimmter neuropsychiatrischer Erkrankungen wieder in den USA eingeführt.

In US 6 083 962 werden Kombinationen von jeweils spezifischen Antagonisten mit den an den jeweils entsprechenden Rezeptoren als Agonisten wirkenden Substanzen mit Abusepotential beansprucht, insbesondere Kombinationen von Mecamylamin mit Nikotin zur Therapie des Nikotinabusus. Dies basiert auf der Überlegung, man könne durch Verabreichung von Nikotin in pharmakologisch geeigneter, nicht suchterzeugender Form (mittels einer insbesondere transdermalen Darreichungsform, die eine gleichmäßige und kontrollierte Freisetzung bewirkt) einen Teil der nAChR aktivieren und damit das primäre Verlangen nach Nikotin stillen, jedoch dessen fortgesetzten Konsum durch Blockierung der übrigen nAChR mittels gleichzeitig verabreichtem Mecamylamin verhindern. Tatsächlich ließ sich in einer Pilotstudie eine synergistische Wirkung einer solchen fixen Wirkstoff-Kombination zeigen, die sich durch eine vor Beendigung des Rauchens erfolgte alleinige Gabe von Mecamylamin noch verstärken ließ (*Drug Dev Res* 1996; 38: 243-56; *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6(3): 331-43). Nach den 1998 berichteten Ergebnissen dreier Phase III - Studien hatte sich jedoch eine transdermal verabreichte fixe Wirkstoff-Kombination als dem Nikotinpflaster nicht überlegen erwiesen. Alkoholabusus wird dagegen in keinem der genannten Dokumente angesprochen.

Blomqvist et al lehren in *Eur J Pharmacol* 1993; 249(2): 207-13 und *Eur J Pharmacol* 1997; 334(2-3): 149-56, daß Mecamylamin den alkoholinduzierten Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens der Ratte vollständig blockiert, jedoch ohne das physiologisch wichtige basale Niveau der Dopaminausschüttung zu beeinträchtigen. Es handelt sich somit um eine Blockade der dopaminergen Komponente der

Alkoholwirkung, die von den Autoren in Zusammenhalt mit den oben beschriebenen Grundlagen als eine durch nAChR vermittelte indirekte Wirkung gesehen wird. Des weiteren wird unter Bezugnahme auf diese Arbeiten als theoretische Grundlage in *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 326-31 ein Versuch an gesunden Probanden, die keinen Alkohol- oder Nikotinabusus betrieben, beschrieben. In dieser Studie reduzierte Mecamylamin, das zwei Stunden vor dem Konsum alkoholischer Getränke verabreicht wurde, die zentral stimulierende psychotrope Wirkung und vermutlich auch die Pharmakokinetik des Alkohols. In keiner dieser drei Arbeiten wird die Kombination und/oder gleichzeitige Verabreichung von Mecamylamin mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen erwähnt, insbesondere nicht mit Cholinesteraseinhibitoren oder nikotinischen Agonisten.

In den Offenlegungsschriften WO 00/35279 und WO 00/35280 werden die beiden Isomere des Mecamylamins für die Therapie einer Vielzahl von medizinisch behandlungsbedürftigen Zuständen, darunter Alkoholabusus, beansprucht. Jedoch werden zu dieser Option weder biologische Daten angeführt noch Kombinationen mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen zu diesem therapeutischen Zweck auch nur erwähnt.

GEGENSTAND DER ERFINDUNG

Nach dem oben beschriebenen Stand der Wissenschaft, insbesondere der Tatsache, dass die Pharmakologie des Alkoholabusus weit komplexer ist als die Suchtwirkung des Nikotins, war es für den Fachmann keinesfalls anzunehmen, dass Desoxypeganin, eine durch die Erhöhung der zentralen AcetylcholinKonzentration indirekt auf nAChR agonistisch wirkende Substanz, eine synergistische Wirksamkeit mit Mecamylamin (einem direkten Inhibitor von nAChR) hinsichtlich der Reduktion von Alkoholkonsum und

Alkoholpräferenz im Vergleich zu nicht alkoholischen Getränken bewirken sollte. Überraschenderweise ist jedoch genau das der Fall.

Gegenstand der Erfindung ist somit die kombinierte Verwendung von Desoxypeganin und Mecamylamin zur Verringerung des Alkoholkonsums. Die Behandlung kann entweder durch gleichzeitige Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgen, oder durch eine alleinige Verabreichung von Mecamylamin, unmittelbar gefolgt von einer erfindungsgemäßen Kombination der Wirkstoffe.

Beispiel 1:

Verringerung des Alkoholkonsums und der Alkoholpräferenz von alkoholpräferenten Ratten

Der in Finnland gezüchtete Rattenstamm „AA“ weist eine genetisch determinierte Präferenz für Alkohol auf, d.h. die Tiere bevorzugen auch ohne Vorbehandlung mit Alkohol bei freier Wahl alkoholhaltige Flüssigkeiten gegenüber alkoholfreien zur Stillung ihres Flüssigkeitsbedarfes. Dieser Stamm wurde daher in zahlreichen Studien zur Pharmakologie des Alkohols verwendet und ist ausgezeichnet charakterisiert.

Weibliche AA-Ratten (auf Alkoholpräferenz getestet und zur Verfügung gestellt vom Public Health Institute in Helsinki) wurden einzeln mit freiem Zugang zu Standardfutter (Altromin 1324 Granulat) gehalten, wobei die Umgebungstemperatur 24 ± 1 °C und der Licht/Dunkelwechsel 12/12 Stunden betrug (Dunkelperiode von 18-6 Uhr). Jeder Käfig enthielt zwei identische Trinkgefäße, von denen eines reines Wasser und das andere wässriges Ethanol (10% v/v) enthielt. Die Tiere erhielten während der 12-stündigen Dunkelphase Zugang zu den Gefäßen und konnten während dieser Zeit zwischen beiden Lösungen frei wählen. Um eine

Gewöhnung an eine bestimmte Position im Käfig zu verhindern, wurden die Positionen der Flaschen täglich verändert. Vor Beginn der Versuche wurde den Tieren eine Eingewöhnungsphase gewährt, bis ein weitgehend konstanter Alkohol- und Wasserverbrauch gewährleistet war.

Desoxypeganin Hydrochlorid (nachfolgend als „DOP“ bezeichnet) wurde vom Institut für Pharmakologie der Pflanzen (Taschkent, Usbekistan) bezogen und von der Firma LTS Lohmann Therapie-Systeme (Andernach, Deutschland) nach Prüfung auf Identität und Reinheit zur Verfügung gestellt. Mecamylamin wurde als kommerzielles Präparat von der Sigma-Aldrich GmbH (München) bezogen.

Die Behandlung der Versuchstiere wurde stets unmittelbar vor Beginn der Dunkelperiode vorgenommen. Mecamylamin wurde in 0,9% wässriger Kochsalzlösung gelöst und in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht mittels intraperitonealer Injektion verabreicht. DOP wurde als wässrige Lösung in einem Volumen von 10 ml/kg mittels Schlundsonde appliziert. Bei Kombinationsbehandlungen erfolgten diese Verabreichungen innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 10 Minuten. Vor und nach den Behandlungstagen wurden stets mindestens zwei behandlungsfreie Tage zwischengeschaltet.

Erfasst wurden die Parameter Alkoholverbrauch, Wasserverbrauch und Futterverbrauch (jeweils in Gramm) sowie die Alkoholpräferenz, errechnet mittels der Formel:

$$\text{Alkoholpräferenz in \%} = \frac{(\text{Verbrauch alkoholhaltiger Trinklösung} \times 100)}{(\text{gesamter Flüssigkeitsverbrauch})}$$

Die Zielparameter wurden jeweils während der 12 Stunden der auf die Behandlung folgenden Dunkelperiode verfolgt, wobei Zwischenergebnisse nach den ersten 4 Stunden und Endergebnisse nach 12 Stunden erfasst wurden. Die statistische

Auswertung der Versuchsdaten wurde mit dem t-Test für abhängige Werte vorgenommen. Die Ergebnisse hinsichtlich Alkoholverbrauch und Alkoholpräferenz sind in den Figuren 1 und 2 sowie in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Synergie zwischen Desoxpeganin p.o. (DOP) und Mecamylamin i.p. (Mec) in der Verringerung der Alkoholpräferenz weiblicher AA-Ratten

	BEHANDLUNG	ALKOHOLPRÄFERENZ (%)		
		Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden	Gesamt
Versuch 1	DOP 20 mg/kg	57,4 ± 7,1	82,0 ± 4,0	70,5 ± 4,5
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	43,3 ± 6,5 *)	66,9 ± 5,7 *)	69,4 ± 5,8 *)
Versuch 2	DOP 20 mg/kg	55,6 ± 7,6	88,0 ± 2,1	72,7 ± 4,3
	Mec 1 mg/kg	85,3 ± 4,2	87,8 ± 3,1	86,3 ± 2,6
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,5 mg/kg	47,2 ± 8,2	76,5 ± 6,3	66,6 ± 6,8
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	47,7 ± 10,1	71,7 ± 6,5 *)	61,1 ± 6,5 *)
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,75 mg/kg	54,8 ± 7,7	79,6 ± 5,8	71,6 ± 5,3
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,5 mg/kg	59,6 ± 7,3	80,9 ± 4,2	72,8 ± 4,1

*) Unterschied signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu DOP 20 mg/kg im jeweiligen Versuch

Bei peroraler Gabe von 20 mg/kg p.o. reduzierte DOP Alkoholverbrauch und Alkoholpräferenz, vorzugsweise innerhalb der ersten vier Stunden nach der Verabreichung. Mecamylamin (1 mg/kg i.p.) hatte allein gegeben keinen Einfluss, potenzierte jedoch die Wirkung des DOP auf beide Parameter. Niedrigere Dosierungen von Mecamylamin (0,5 bzw. 0,75 mg/kg i.p.) waren in Hinblick auf Alkohol wirkungslos, während der potenzierende Effekt durch Erhöhung der Mecamylamin-Dosierung auf 1,5 mg/kg i.p. nicht weiter zu steigern war (Tabellen 1 und 2).

Tabelle 2: Synergie zwischen Desoxypeganin p.o. (DOP) und Mecamylamin i.p. (Mec) in der Verringerung des Verbrauches 10%iger wässriger Ethanolllösung durch weibliche AA-Ratten.

	BEHANDLUNG	VERBRAUCHTE ALKOHOLLÖSUNG (Gramm)		
		Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden	Gesamt
Versuch 1	DOP 20 mg/kg	5,2 ± 0,6	10,2 ± 0,6	15,4 ± 1,1
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	2,3 ± 0,3 **)	7,9 ± 0,07 **)	10,2 ± 0,9 **)
Versuch 2	DOP 20 mg/kg	5,8 ± 0,6	10,7 ± 0,5	16,6 ± 0,6
	Mec 1 mg/kg	5,4 ± 0,5	10,1 ± 0,4	15,5 ± 0,5
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,5 mg/kg	2,6 ± 0,4 **)	8,5 ± 0,7 **)	11,1 ± 1,0 *)
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	2,8 ± 0,5 **)	7,6 ± 0,8 **)	10,4 ± 1,0 **)
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,75 mg/kg	3,4 ± 0,6	10,6 ± 1,1	14,1 ± 1,2
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,5 mg/kg	3,7 ± 0,5	9,9 ± 0,6	13,6 ± 0,6

****)** Unterschied hoch signifikant ($p < 0,01$ oder $p < 0,001$) im Vergleich zu DOP 20 mg/kg im jeweiligen Versuch

ERFINDUNGSGEMÄSSE DARREICHUNGS- UND BEHANDLUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäße Darreichung kann entweder in Form eines einzelnen Arzneimittels mit einer fixen Kombination beider Wirkstoffe erfolgen, oder aber durch deren Verabreichung in getrennten Darreichungsformen.

Erfindungsgemäß kann die Darreichung von Desoxypeganin-HCl oral in Form von Tabletten oder Kapseln erfolgen, wobei die Tagesdosis 50 bis 750 mg betragen kann und eine Tagesdosis von 100 bis 400 mg bevorzugt wird, die auf eine beliebige Anzahl von Einzeldosen aufgeteilt werden kann. Des weiteren sind Desoxypeganin enthaltende transdermale therapeutischen Systeme sowie orale und parenterale Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung, wie sie in DE-199 06 974 und den davon abgeleiteten Schriften WO 00/48600 und EP-1 154 776

beansprucht werden, einsetzbar; wobei die bevorzugte Tagesdosis 50 - 250 mg beträgt und bevorzugt in einer einzigen Dosis gegeben wird.

Erfindungsgemäß kann die Darreichung von Mecamylamin oral erfolgen, beispielsweise in Form des Präparates Inversin™ (Targacept, Inc., USA; Tabletten enthaltend 2,5 mg racemisches Mecamylamin hydrochlorid), wobei die Tagesdosis 2,5 - 20 mg betragen kann und eine Tagesdosis von 2,5 - 7,5 mg bevorzugt wird. Ebenso sind nach dem üblichen galenischen Methoden formulierte transdermale Systeme oder orale Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung einsetzbar, wobei die Tagesdosis 0,5 - 10 mg beträgt und bevorzugt in einer einzigen Dosis gegeben wird.

Erfindungsgemäß kann die Darreichung von Desoxypeganin und Mecamylamin auch in Form von Arzneimitteln erfolgen, die feste Kombinationen der beiden Wirkstoffe enthalten, wobei diese je nach Art der Darreichung so gestaltet sind, dass die Tagesdosis des Desoxypeganins 50 bis 750 mg und die des Mecamylamins 0,5 - 20 mg betragen kann.

Es versteht sich für den Fachmann von selbst, dass diese Aufzählung nur beispielhaft ist und die Verwendung bekannter Abkömmlinge der oben angeführten Verbindungen in keiner Weise ausschließt. So können beispielsweise anstelle des Hydrochlorid-Salzes des Desoxypeganins auch dessen andere physiologisch verträglichen Salze bzw. Additionsverbindungen und für bestimmte Darreichungsformen auch die freie Base verwendet werden, insbesondere für transdermale Formulierungen. In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch dessen in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit diese Cholinesterase-Hemmstoffe sind. Dazu zählen das in *Synthetic Commun.* 25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromodesoxypeganin, die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine 7-

Bromo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chloro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluoro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin und 7-Jodo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin sowie die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivate des Desoxypeganins, wobei zu beachten ist, dass vor allem in der älteren Literatur auf Desoxypeganin häufig unter dem Namen Desoxyvasicin Bezug genommen wird.

Im Falle des Mecamylamins ist nicht nur das z.B. unter dem Namen Inversine handelsübliche Racemat, sondern auch jedes der beiden in WO 00/35279 und WO 00/35280 beschriebenen Isomere, auch in Form der jeweiligen pharmazeutisch akzeptablen Salze und Additionsverbindungen, zur Herstellung erfindungsgemäßer Darreichungsformen verwendbar. Unter dem Begriff „Salze“ sind in vorrangiger, aber nicht ausschließender Weise die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Halogenwasserstoffsäuren und mit einfachen organischen Säuren, wie Weinsäure (Tartrate), Bernsteinsäure (Succinate), Maleinsäure (Maleate) usw. zu verstehen.

Des weiteren kann in erfindungsgemäßer Weise der oben beschriebenen Behandlung mit Kombinationen von Desoxypeganin und Mecamylamin eine ausschließlich mit racemischem Mecamylamin oder seinen einzelnen Isomeren erfolgende Vorbehandlung voran gehen, die mit Tagesdosen zwischen 0,5 und 20 mg durchgeführt wird und zwischen einem Tag und fünf Tagen dauern kann.

Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;

- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
- Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;
- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungsverzögerer.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann oral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können Arzneimittel in bekannten Darreichungsformen, wie Tabletten, Dragees oder Pastillen, hergestellt werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Wasser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die eine Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diese Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

Darüber hinaus kann die Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate nach der Erfindung auch auf parenteralem Wege erfolgen. Hierzu können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfindungsgemäße Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate verwendet werden, insbesondere klebende transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster). Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Ein weiterer Vorteil ist, dass eine missbräuchliche Verwendung bei parenteralen Applikationsformen weniger leicht möglich ist als bei oralen Darreichungsformen. Durch die vorgegebene Wirkstoff-Freisetzungsfläche und die vorbestimmte Freisetzungsrates kann eine Überdosierung seitens des Patienten weitgehend ausgeschlossen werden. Außerdem sind transdermale Darreichungsformen aufgrund weiterer Eigenschaften sehr vorteilhaft, z. B. Vermeidung des First-Pass-Effektes oder eine bessere, gleichmäßigere Steuerung des Blutspiegels.

Derartige transdermale, eine Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate enthaltende Systeme weisen üblicherweise eine wirkstoffhaltige, haftklebende Polymermatrix auf, die auf der hautfernen Seite von einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht bedeckt ist, und deren klebende, wirkstoffabgebende Oberfläche vor der Applikation mit einer ablösbaren Schutzschicht bedeckt ist. Die

Herstellung solcher Systeme und die dabei verwendbaren Grundstoffe und Hilfsstoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt; beispielsweise wird der Aufbau solcher transdermalen therapeutischen Systeme in den deutschen Patenten DE 33 15 272 und DE 38 43 239 oder in den US-Patenten 4 769 028, 5,089 267, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 und 4 031 894 beschrieben.

Als alternative Ausführungsformen transdermaler therapeutischer Systeme in Pflasterform für die Verabreichung der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Kombination können so genannte Reservoirsysteme in Betracht kommen, bei denen die Wirkstoffe in einem zumindest hautseitig aus einer für die Wirkstoffe durchlässigen Membran bestehenden Beutel vorliegen.

Die erfindungsgemäße Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann bei der Therapie des gesundheitsschädlichen Alkoholkonsums sowie der Alkoholabhängigkeit verwendet werden, um den Konsum des Alkohols zu verringern.

Die erfindungsgemäße Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit verwendet werden, insbesondere um den Konsum des Alkohols zu verringern.

PATENTANSPRÜCHE

1. Wirkstoff-Kombination bestehend aus Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.
2. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch akzeptable Derivat des Desoxypeganins aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Desoxypeganin-Hydrochlorid, 7-Bromodesoxypeganin, 7-Bromo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chloro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluoro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin und 7-Jodo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin besteht.
3. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch akzeptable Derivat des Mecamylamins aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den Salzen des Mecamylamins mit Halogenwasserstoffsäuren oder einfachen organischen Säuren, wie Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure und dergleichen besteht.
4. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Mecamylamin in Form des racemischen Gemisches seiner beiden Stereoisomere oder in Form eines seiner beiden Stereoisomere vorliegt.
5. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form einer gemeinsamen Darreichungsform für Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und

Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate vorliegt.

6. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von separaten Darreichungsformen für Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate vorliegt.

7. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form einer oral oder parenteral, vorzugsweise transdermal zu verabreichender Darreichungsform vorliegt.

8. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Arzneiform vorliegt, die eine Depotwirkung aufweist.

9. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Desoxypeganin oder eines seines pharmazeutisch akzeptablen Salzen bei einer oral zu verabreichenden Darreichungsform 50 bis 750 mg, vorzugsweise 100 bis 400 mg beträgt.

10. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Tagesdosis Desoxypeganin oder eines seines pharmazeutisch akzeptablen Salzen bei einer transdermal zu verabreichende Darreichungsform 50 bis 250 mg beträgt.

11. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Mecamylamin bei einer oral zu verabreichenden Darreichungsform 2,5 bis 20 mg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg beträgt.

12. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, das die Tagesdosis Mecamylamin bei einer Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung 0,5 bis 10 mg beträgt.

13. Verwendung einer Wirkstoff-Kombination gemäß einem der vorangehenden Ansprüche zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.

14. Verfahren zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit, gekennzeichnet durch die Verabreichung einer Wirkstoff-Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Verabreichung der Wirkstoff-Kombination eine Vorbehandlung mit Mecamylamin voran geht.

Ethanolpräferenz weiblicher AA-Ratten während der ersten vier und der folgenden acht Stunden nach Behandlung

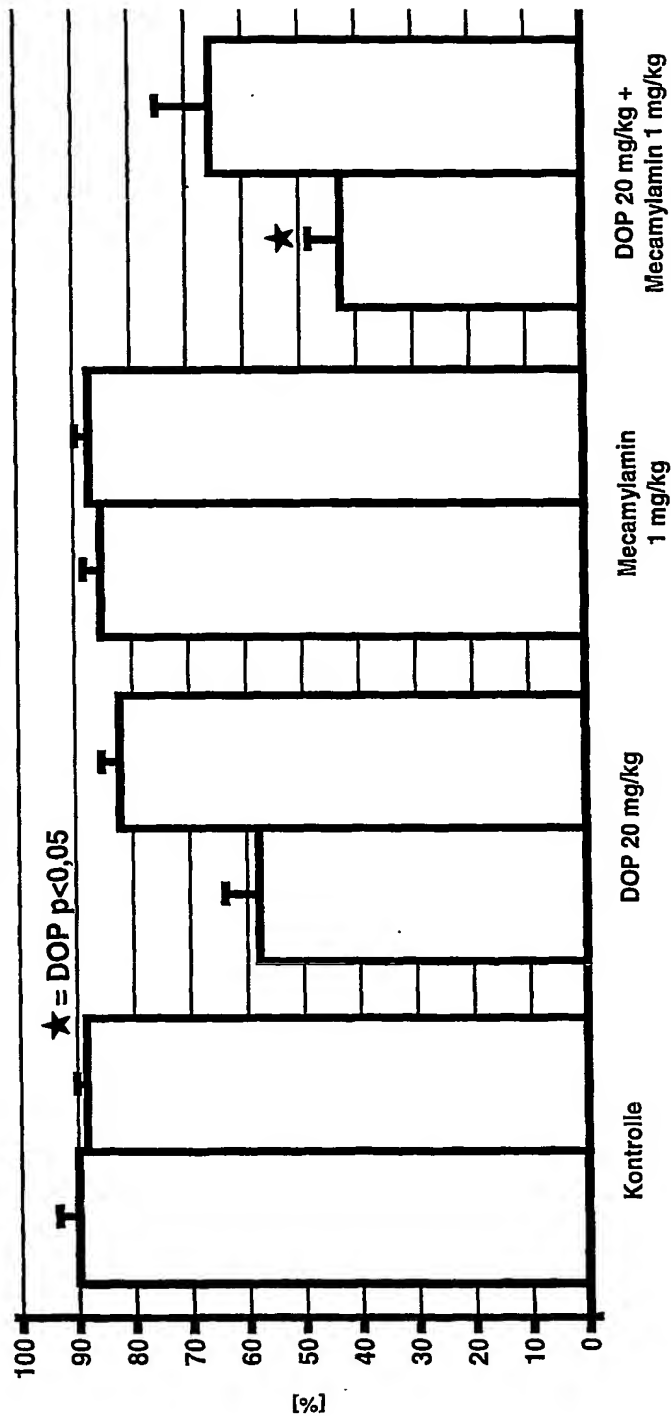
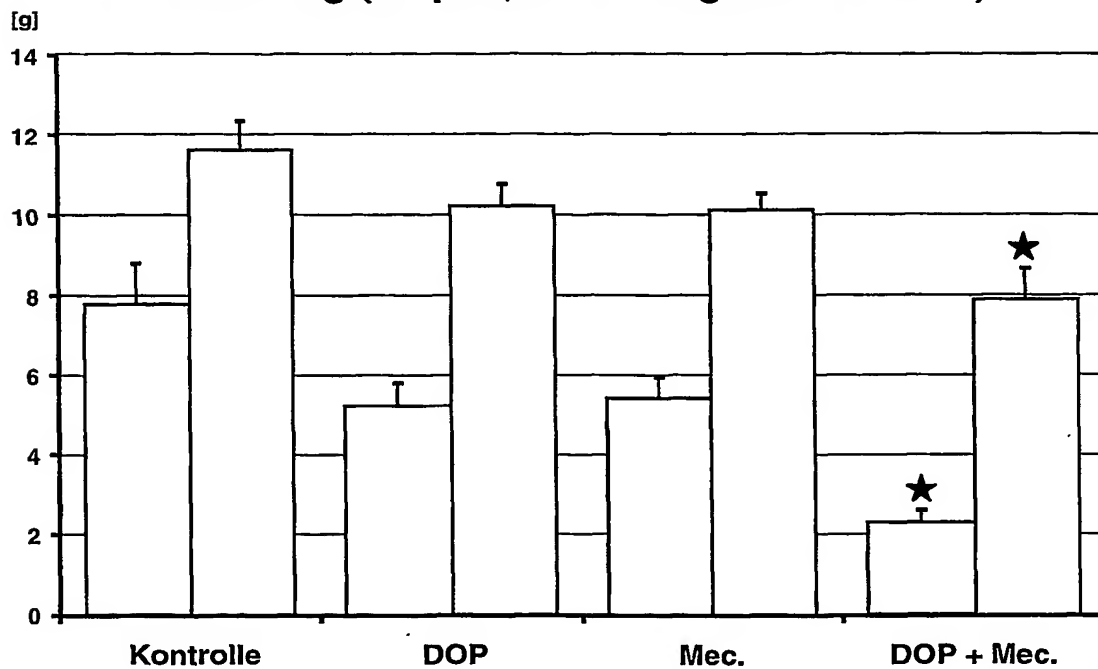


FIG. 1

2/2

**Ethanolverbrauch weiblicher AA-Ratten 4h und 8h nach
Behandlung (★: $p < 0,05$ im Vergleich zu DOP)**



Kontrolle = Behandlung ohne Aktivsubstanz
DOP = Desoxypeganin 20 mg/kg p.o.
Mec. = Mecamylamin 1 mg/kg i.p.
DOP + Mec. = Desoxypeganin 20 mg/kg p.o. + Mecamylamin 1 mg/kg i.p.

FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/13 A61K31/53 A61P25/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 083 962 A (LEVIN EDWARD D ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) cited in the application column 4, line 31 - line 60 column 14, line 29 - line 43	1-15
A	WO 99/17803 A (CARY MEDICAL CORP ; CARY DOUGLAS D (US)) 15 April 1999 (1999-04-15) page 9, line 1 - line 6 page 14, line 5 - line 7	1-15
A	WO 00/35279 A (NEWMAN MARY ; SILVER ARCHIE (US); SANBERG PAUL (US); SHYTLE DOUGLAS (U)) 22 June 2000 (2000-06-22) cited in the application page 7, line 13 page 11, line 21 page 21, line 19 - line 30	1-15
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

24 June 2004

Date of mailing of the International search report

02/07/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Büttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004033

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 00/48600 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); HILL) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application page 3, line 16 - line 20 page 8, line 16 - page 9 -----</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/004033

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004033

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6083962	A	04-07-2000	US 5703101 A	30-12-1997
			US 5574052 A	12-11-1996
			US 5935975 A	10-08-1999
			US 5316759 A	31-05-1994
			US 4846199 A	11-07-1989
			US 5861422 A	19-01-1999
			US 5726190 A	10-03-1998
			US 4945928 A	07-08-1990
WO 9917803	A	15-04-1999	AT 232384 T	15-02-2003
			AU 750808 B2	25-07-2002
			AU 9601198 A	27-04-1999
			BR 9812615 A	01-08-2000
			CA 2305799 A1	15-04-1999
			CN 1280505 T	17-01-2001
			DE 69811378 D1	20-03-2003
			DE 69811378 T2	12-02-2004
			EP 1019088 A1	19-07-2000
			JP 2001518520 T	16-10-2001
			WO 9917803 A1	15-04-1999
			US 2004044005 A1	04-03-2004
			US 6197827 B1	06-03-2001
			US 2001014678 A1	16-08-2001
WO 0035279	A	22-06-2000	AU 2368200 A	03-07-2000
			AU 2368600 A	03-07-2000
			CA 2393437 A1	22-06-2000
			CA 2393442 A1	22-06-2000
			EP 1139744 A1	10-10-2001
			EP 1139743 A1	10-10-2001
			JP 2002532392 T	02-10-2002
			JP 2002532393 T	02-10-2002
			WO 0035280 A1	22-06-2000
			WO 0035279 A1	22-06-2000
			US 2004044083 A1	04-03-2004
			US 2002016370 A1	07-02-2002
			US 2002016371 A1	07-02-2002
WO 0048600	A	24-08-2000	DE 19906974 A1	31-08-2000
			AU 2907800 A	04-09-2000
			WO 0048600 A1	24-08-2000
			EP 1154776 A1	21-11-2001
			JP 2002537257 T	05-11-2002
			US 6627631 B1	30-09-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004033

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/13 A61K31/53 A61P25/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 083 962 A (LEVIN EDWARD D ET AL) 4. Juli 2000 (2000-07-04) in der Anmeldung erwähnt Spalte 4, Zeile 31 - Zeile 60 Spalte 14, Zeile 29 - Zeile 43	1-15
A	WO 99/17803 A (CARY MEDICAL CORP ; CARY DOUGLAS D (US)) 15. April 1999 (1999-04-15) Seite 9, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 14, Zeile 5 - Zeile 7	1-15
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/07/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Büttner, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004033

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00/35279 A (NEWMAN MARY ; SILVER ARCHIE (US); SANBERG PAUL (US); SHYTLE DOUGLAS (U) 22. Juni 2000 (2000-06-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 13 Seite 11, Zeile 21 Seite 21, Zeile 19 - Zeile 30	1-15
A	WO 00/48600 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); HILL) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 16 - Zeile 20 Seite 8, Zeile 16 - Seite 9	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004033

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 13-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004033

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6083962	A	04-07-2000	US 5703101 A 30-12-1997
			US 5574052 A 12-11-1996
			US 5935975 A 10-08-1999
			US 5316759 A 31-05-1994
			US 4846199 A 11-07-1989
			US 5861422 A 19-01-1999
			US 5726190 A 10-03-1998
			US 4945928 A 07-08-1990
WO 9917803	A	15-04-1999	AT 232384 T 15-02-2003
			AU 750808 B2 25-07-2002
			AU 9601198 A 27-04-1999
			BR 9812615 A 01-08-2000
			CA 2305799 A1 15-04-1999
			CN 1280505 T 17-01-2001
			DE 69811378 D1 20-03-2003
			DE 69811378 T2 12-02-2004
			EP 1019088 A1 19-07-2000
			JP 2001518520 T 16-10-2001
			WO 9917803 A1 15-04-1999
			US 2004044005 A1 04-03-2004
			US 6197827 B1 06-03-2001
			US 2001014678 A1 16-08-2001
WO 0035279	A	22-06-2000	AU 2368200 A 03-07-2000
			AU 2368600 A 03-07-2000
			CA 2393437 A1 22-06-2000
			CA 2393442 A1 22-06-2000
			EP 1139744 A1 10-10-2001
			EP 1139743 A1 10-10-2001
			JP 2002532392 T 02-10-2002
			JP 2002532393 T 02-10-2002
			WO 0035280 A1 22-06-2000
			WO 0035279 A1 22-06-2000
			US 2004044083 A1 04-03-2004
			US 2002016370 A1 07-02-2002
			US 2002016371 A1 07-02-2002
WO 0048600	A	24-08-2000	DE 19906974 A1 31-08-2000
			AU 2907800 A 04-09-2000
			WO 0048600 A1 24-08-2000
			EP 1154776 A1 21-11-2001
			JP 2002537257 T 05-11-2002
			US 6627631 B1 30-09-2003